6

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich.

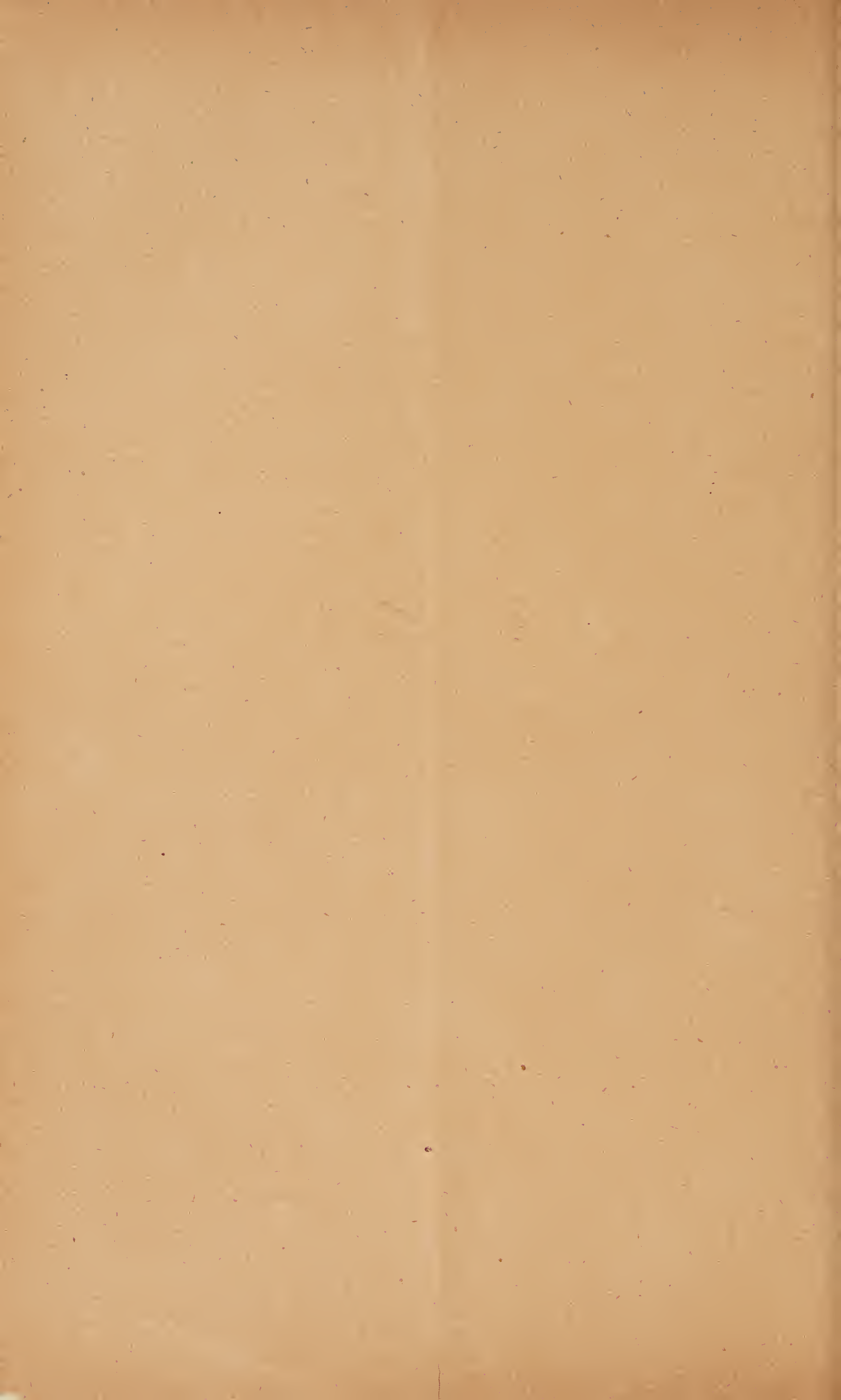
Abdruck
aus dem
CENTRALBLATT
für
Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten.

Erste Abteilung:
Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde.

Originale.

In Verbindung mit
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler,
Greifswald
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer, Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. M. Braun
Königsberg i. Pr.
herausgegeben von
Prof. Dr. O. Uhlworm in Berlin W. 15, Hohenzollerndamm 4II

59. Band. 1911.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.



Abdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale.
Herausgeg. von Prof. Dr. **O. Uhlworm** in **Berlin.** — Verlag von **Gust. Fischer** in **Jena.**
59. Bd. 1911. Heft 1.

Verpflanzung von epithelialen Tumoren auf die Maus (Mus musculus) und Umwandlung derselben in Sarkome[1]).

[Aus den vereinigten Spitälern in Neapel.]

Von Dr. **Claudio Gargano,** chirurg. Assistenten.

Ueber die Verpflanzung bösartiger Tumoren wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht. Die empfänglichsten Tiere waren die weißen Mäuse und die Ratten.

Smith und Kashbouru (1899) haben einem Hunde ein diffuses kleinzelliges Sarkom mit Erfolg unter die Haut eingeimpft und beobachtet, daß dieser Hund ein gutes Material für weitere Verpflanzungen darstellte. Mayet (1901) konnte nur in wenigen Fällen den menschlichen Krebs auf weiße Mäuse verpflanzen, während bei der Mehrzahl der Versuchstiere keine Entwicklung der Neoplasie erfolgte. In einer weiteren Arbeit (1904) beobachtete Mayet, daß es, wenn man den menschlichen Krebs durch Chamberland-Kerzen filtriert, leicht gelingt, bei weißen Mäusen die Entstehung pathologischer Gebilde zu erzielen, deren Charaktere denjenigen des ursprünglichen Tumors ähnlich sind. Loeb (1902) ist es ebenfalls gelungen, das menschliche Sarkom auf weiße Mäuse zu verpflanzen. Lewin (1905) entnahm der Leiche einer infolge von Carcinom des Ovariums gestorbenen Frau einige Stückchen dieser Neoplasie und verpflanzte sie in das Peritoneum eines Hundes; an der Inokulationsstelle und in den übrigen Teilen der Serosa bildeten sich Knötchen, welche jedoch nicht dieselbe histologische Struktur wie das ursprüngliche Carcinom aufwiesen; diese Knötchen konnten leicht auf Hunden serienweise weiterverpflanzt werden. Bezüglich der Natur der Tumoren, die sich im Hundeperitoneum entwickelten, neigt Lewin zu der Annahme, daß es sich nicht um eine epitheliale, sondern um eine sarkomatöse Form handelte.

Rose Bradford, Mc. Fadyean und Sims Woodhead (1904) betrachteten die neoplastische Zelle der drei Haupttypen (Sarkom, Carcinom, Epitheliom) als bei allen tumorentragenden Wirbeltieren, von den Fischen bis zum Menschen, morphologisch identisch, und glauben, die Ansteckung, die Uebertragung usw. gerade durch die morphologischen Charaktere dieser Zelle erklären zu können. Der ganze canceröse Prozeß soll darin bestehen, daß gewisse Elemente der normalen ausgewachsenen Gewebe durch vermehrungsfähige, resp. gametoide Elemente ersetzt werden, die imstande sind, ein neues Gewebe zu erzeugen, welches die Charaktere der Bösartigkeit besitzt. Diese Hypothese, nach welcher sich übrigens alle die Autoren richten, die das Wesen des Krebses auf die karyogene Theorie zurückführen, soll durch sehr feine zytologische Beobachtungen bestätigt sein. Man soll nämlich in den Carcinomen der Mäuse Zellen beobachtet haben, von deren Protoplasma amöboide Ausläufer ausgehen, die in die benachbarte Zelle übergehen. Dieser der Befruchtung der Protozoen ganz ähnliche Prozeß soll eine Verjüngung der Elemente zur Folge haben und den Ausgangspunkt eines weiteren Evolutionszyklus darstellen; durch die Teilung dieser

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl (Turin).

konjugierten Elemente soll die Neoplasie entstehen, deren histologischen Charaktere denjenigen der initialen Elemente ganz ähnlich sind.

Bashford, Murray und Cramer (1905) betrachten das Carcinom der Maus als vollständig identisch mit demjenigen des Menschen; alle ihre Versuche sprechen dafür, daß die Eigenschaften die Folge seiner Vegetation sind; wachsen und sich vermehren ad infinitum, nach geometrischer Proportion, das ist die einzige Funktion der krebsigen Zelle.

Auch Haaland (1905) betrachtet das spontane Carcinom der weißen Mäuse als ziemlich identisch mit demjenigen des Menschen; das Mäusecarcinom zeigt ferner den Typus einer Infektionskrankheit, indem, wenn man in eine Zucht von weißen Mäusen eine carcinomkranke Maus einführt, endemische und selbst epidemische resp. epizootische Infektionsformen auftreten können.

Eine Varietät der carcinösen Tumoren der Mäuse, nämlich das Jensensche Adenocarcinom, soll nach Clowes (1905), im Gegensatz zu dem menschlichen, einer spontanen Heilung fähig sein, und zwar soll diese Heilung dadurch eintreten, daß sich die Krebsknoten in Knoten faserigen Bindegewebes umwandeln. Außerdem soll das Blutserum der Mäuse, bei denen die Neoplasie eine spontane Regression erfahren hat, die eigentümliche Eigenschaft besitzen, auf carcinomkranke Mäuse eine Heilwirkung zu entfalten, d. h. bei denselben eine Regression des carcinösen Prozesses hervorzurufen, während das Blutserum gesunder oder carcinomkranker Mäuse eine solche Wirkung nicht besitzt. Das diese Heilwirkung besitzende Serum scheint jedoch kein cytolytisches Serum zu sein.

Ehrlich und Apolant (1906) nehmen auf Grund eines von Schlagenhaufer berichteten Falles von einer gemischten, d. h. sarkomatösen und carcinomatösen Mammageschwulst an, daß das Carcinom sich in Sarkom umwandeln kann; die Hauptursache dieser Metamorphose liegt in der verschiedenen Weise, in welcher bei einem und demselben Individuum die verschiedenen Gewebe gegen einen und denselben Reiz reagieren. Dieselben Autoren behaupten, zusammen mit Haaland (1906), es sei ihnen gelungen, experimentell bei der Maus das Carcinom in Sarkom umzuwandeln. In einem Fall machten sie folgende Beobachtung: Ein Adenocarcinom erhielt sich als solches bis zur sechsten Generation; bei der zehnten wandelte es sich in eine gemischte, d. h. zu gleicher Zeit carcinöse und sarkomatöse Geschwulst um; bei der vierzehnten hatte man wieder ein reines Carcinom, und dieses blieb ein solches bis über die 40. Generation. In anderen Fällen beobachtete man hingegen nach der sarkomatösen Umwandlung bei den sukzessiven Verpflanzungen keine carcinöse Rückmetamorphose.

Schmorl hat in einem Fall von Schilddrüsencarcinom des Menschen nach der Operation im Narbengewebe eine neoplastische Reproduktion von gemischtem Typus (Carcinom und Sarkom) und mehrfach Metastasen rein sarkomatösen Charakters beobachtet. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß, wenn man eine Mischgeschwult der Mäuse (Carcinom, Sarkom) 5 Minuten lang erwärmt und dann anderen Mäusen einpflanzt, bei diesen sich stets reine Sarkome bilden, was darauf zurückzuführen ist, daß die carcinöse Zelle weniger widerstandsfähig gegen das Erwärmen als die sarkomatöse Zelle ist.

Ehrlich (1906) hat auch nachgewiesen, daß das Mäusecarcinom seinen klinischen und pathologisch-anatomischen Charakteren nach nicht als identisch mit dem menschlichen und mit demjenigen anderer Tiere

betrachtet werden kann. Das Mäusecarcinom ist nicht sehr virulent und fällt, wenn man es auf Ratten verpflanzt, nach wenigen Tagen der Nekrose anheim. Nach Ehrlichs Anschauung ist dies darauf zurückzuführen, daß im Blutserum der Ratten ein besonderer, als Anreiz wirkender Stoff fehlt, welcher hingegen im Blutserum der Mäuse fehlt; dieser Stoff soll die Entwickelung der neoplastischen Zellen befördern. Die Zunahme der Virulenz beim spontanen Krebs der Mäuse führt er auf die Zunahme der Aktivität der Rezeptoren der neoplastischen Zellen während der sukzessiven Passagen zurück.

Loeb (1906) schließt aus seinen Untersuchungen, daß das Resultat der Verpflanzung der Tumoren bei Mäusen von der Rasse abhängt; in der Tat, wenn man Tumoren von weißen Mäusen anderen Mäuserassen einpflanzt, erhält man ein negatives Resultat. Wenn man die Neoplasien der Mäuse weiter verpflanzt, beobachtet man, daß die Zellen des Sarkoms, und zwar spindelförmige Zellen, die Ueberhand gegenüber den carcinösen Elementen nehmen. Wenn man annähme, daß es sich dabei um einen Prozeß infektiöser Natur handele, so wäre die Erscheinung leicht erklärlich, indem der Krankheitserreger, wenn er im Drüsengewebe wuchert, ein Carcinom, dagegen wenn er im Bindegewebe wuchert, eine sarkomatöse Geschwulst erzeugt. Auch bei den Mischtumoren des Menschen epithelialer und bindegewebiger Abstammung hat sich die Geschwulst unzweifelhaft zuerst als Carcinom entwickelt, und erst später ist die sarkomatöse Metamorphose eingetreten.

Bashford, Murray und Haaland haben ihre Untersuchungen fortgesetzt (1907), und kommen aus ihren neueren Beobachtungen zu der Schlußfolgerung, daß die hier in Frage stehende Infektion bei jungen Individuen besser gelingt, und daß, in dem Maße, wie die Zahl der aufeinanderfolgenden Inokulationen zunimmt, die Entwicklungskraft der Neoplasie zunimmt. Diese Autoren beobachteten auch, daß ein bei Mäusen von Tier auf Tier weiterverpflanztes Adenocarcinom bei der 8. Generation einen sarkomatösen Charakter annahm, während sich bei den sukzessiven Reinokulationen Mischtumoren entwickelten. Wenn man dagegen durch frühere Einpflanzungen von Adenocarcinomen immunisierten Mäusen Carcinosarkome einimpft, sollen sich reine Sarkome entwickeln.

Flexner und Jobling (1907) konnten in 95 Proz. der Fälle das Sarkom der weißen Ratte auf weiße Mäuse verpflanzen; bei bereits einmal inokulierten Mäusen fällt auch eine zweite Einimpfung positiv aus, während die Mäuse, die sich bei der ersten Inokulation als unempfänglich erwiesen, auch gegen eine zweite Einimpfung negativ reagieren. Die genannten Autoren beobachteten bei den Mäusen sehr oft neoplastische Metastasen in anderen Organen.

Loeb ist der Ansicht, daß die Heredität bei der enzootischen Verbreitung der epithelialen Tumoren der Mäuse eine nicht unbedeutende Rolle spielt; es scheinen nämlich diejenigen Individuen empfänglicher zu sein, die von Individuen abstammen, die an solchen Geschwülsten gelitten haben. Dieser Meinung sind auch Saul (1907) und Cuénot und Mercier (1908). Aus den Beobachtungen Sauls scheint jedoch hervorzugehen, daß das Mäusecarcinom eine mit dem menschlichen Carcinom nicht ganz identische pathologische Entität ist; bei den Mäusen, die solche Neoplasien haben oder mit denselben inokuliert wurden, soll man öfters granulomatöse Herde, Nierensklerosen, Peribronchitiden, brandige Geschwüre, Darmblutungen, also Läsionen be-

obachten, die einen kachektischen Zustand und den Tod des Tieres herbeiführen.

Außer der Rasse und der Heredität soll nach Gierke (1909) die Empfänglichkeit der Mäuse für die Tumoren auch durch das Klima, die Lebensweise und die Ernährung bedeutend beeinflußt werden.

Ehrlich und Apolant haben, indem sie ihre interessanten Untersuchungen über die Mischtumoren (Carcinom-Sarkom) der Brustdrüse der weißen Mäuse fortsetzten, zwei interessante Beobachtungen gemacht, nämlich die spontane Entstehung einer wahren und echten Mischgeschwulst und eines Tumors, welcher die Charaktere eines Sarkoms besaß, aber im Zentrum epitheloide Elemente enthielt.

Lewin (1908) konnte durch sukzessive Verpflanzungen ein Adenocarcinom der Mäuse in ein Sarkom umwandeln; hierbei waren die sarkomatösen Elemente in dem betreffenden Tumor bei der 5. Generation zuerst aufgetreten, und die gänzliche Umwandlung der Neoplasie in ein Sarkom beobachtete man bei der 18. Generation. Bei einer anderen Reihe von Verpflanzungen wandelte sich eine Geschwulst zuerst in ein Sarkom um, und zeigte später wieder epitheliale Elemente.

Die sarkomatöse Umwandlung des Adenocarcinoms der Maus soll zuerst Loeb bei der 2. Generation von Verpflanzungen erzielt haben. Die sarkomatösen Zellen sollen sich in dem Bindegewebe in der Umgebung des eingeimpften Adenocarcinomstückchens entwickelt haben.

Die Virulenz des Mäusecarcinoms bei den Einimpfungen soll nach Apolant (1908) von den histologischen Eigenschaften seiner Zellen und von der Widerstandsfähigkeit des Wirtes abhängen.

Bashford (1909), der stets die karyogamische Theorie des Krebses verficht, behauptete auf dem internationalen medizinischen Kongreß in Budapest, daß bei bösartigen Tumoren keine Heredität, kein endemisches Auftreten und keine Infektion vorkommt; die Neoplasie entwickelt sich in einem äußerst umschriebenen Zellengebiet infolge einer Umwandlung eines gesunden Gewebes unter verschiedenen, noch unbekannten Einflüssen. In einer weiteren Mitteilung gab dieser Autor an, daß es unter den spontanen epithelialen Tumoren der Versuchsmäuse eine Art gibt, bei welcher in dem Bindegewebsgerüst eine rasche sarkomatöse Umwandlung der Elemente stattfindet; diese Geschwulstart soll deshalb bei weiteren Verpflanzungen leicht inokulierbar werden. Bashford untersuchte histologisch die spontanen carcinomatösen Tumoren von 60 Mäuserassen [1]), konnte aber nie eine vollständige Identität derselben beobachten. Es besteht nur eine äußerst große Anzahl von Varietäten, welche entfernt an den ursprünglichen Tumor erinnern. Die Immunität der Mäuse gegen epitheliale Tumoren, welche man zu erzeugen versucht, scheint nicht ausschließlich humoraler, sondern vielmehr cellularer Natur zu sein.

Die Resultate der Versuche Sauls scheinen nicht sehr überzeugend, denn dieser Autor schließt aus seinen Beobachtungen, daß alle Neoplasien miteinander nahe verwandt sind, weil, wenn man Mäusen eine und dieselbe Geschwulst einimpft, sich Adenome, Sarkome, Epitheliome, Carcinome, Fibrome entwickeln können; die Cysticerken, die Bilharzien und andere Parasiten der Mäuse sollen die mechanischen Vehikel sein, die die vermutlichen Erreger der betreffenden Neoplasieen transportieren.

---

1) Mäusestämmen?

Auch die Rasse und die Ernährung hat einen nicht unbedeutenden Einfluß auf das Angehen einer Neoplasie. So hat Stahr nachgewiesen, daß die an spontanem Krebs kranken Mäuse aus Düsseldorf kein gutes Material zur Inokulation der Berliner Mäuse darstellen. Der Prozentsatz der Erfolge nimmt sehr zu, wenn die Ernährung geändert wird. Die sarkomatöse Umwandlung des Tumors beginnt immer an der Peripherie, und zwar nach einer Reihe von Verpflanzungen. Vielleicht werden in dem Moment, wo Nekrosen entstehen, gewisse Stoffe frei, die auf das Bindegewebe einwirken und die Entwickelung des Sarkoms bedingen.

Cuénot und Mercier (1910) haben in einer vor kurzem erschienenen Arbeit versucht, die Tatsache zu erklären, daß bei den Verpflanzungen von krebsigen Tumoren der Mäuse die einzelnen Gruppen einen verschiedenen Prozentsatz von Erfolgen zeigen. Der Unterschied ist so groß, daß es sich nicht nur um einen Zufall handeln kann. Ohne eine verschiedene Virulenz der Geschwülste in Abrede zu stellen, führen die genannten Autoren die Unterschiede auf eine verschiedene hereditäre Belastung der Mäuse. Sie haben nämlich die Heredität der Empfänglichkeit für den eingeimpften Krebs untersucht, und kommen zu der Schlußfolgerung, daß die Empfänglichkeit durch die Heredität beeinflußt wird, so daß bei den Abkömmlingen von empfänglichen Mäusen die Zahl der positiv ausgefallenen Verpflanzungen eine größere als bei den Abkömmlingen von nicht empfänglichen Mäusen ist. Die genannten Autoren haben in der Tat eine anscheinend homogene Rasse von Mäusen isoliert, welche die Eigenschaft besitzt, einen gewissen Prozentsatz von positiven Resultaten zu liefern, und welche diese Eigenschaft bei der Vermehrung inter se auf ihre Abkömmlinge überträgt. Eine Mäusezucht kann Individuen umfassen, die reichen, armen und mittleren Stämmen angehören[1]). Je nachdem in einer bestimmten Gruppe die den einen oder dem anderen Stamm angehörenden Individuen vorwiegen, können die Resultate der Verpflanzungen sehr verschieden sein. Wenn nun, wie diese Autoren annehmen, die hereditären Faktoren oder wenigstens einige derjenigen hereditären Faktoren, die das Angehen eines verpflanzten Krebses bewirken, dieselben sind, wie diejenigen, welche die spontane Entstehung einer Geschwulst bewirken, so folgt daraus, daß es wichtig ist, welchem Stamm ein Individuum angehört. So wäre bei den Abkömmlingen zweier krebsigen, aber armen Stämmen angehörenden Individuen die Entstehung der Tumoren weniger wahrscheinlich, als bei den Abkömmlingen zweier unempfänglicher, aber einem reichen Stamm angehörenden Individuen.

* * *

Ich habe als Versuchstiere die gewöhnlichen Mäuse (Mus musculus, Mus islandicus, Mus domesticus) angewendet, und zwar nur solche, die bereits wenigstens 30 Tage im Käfig gewesen waren. Hierbei machte ich die bemerkenswerte Beobachtung, daß diese Tierchen, im Gegensatz zu Brehms Behauptung, die Gefangenschaft und die Kälte schlecht vertragen, und in dem Gefangenschaftszustande sich nicht paaren und leicht sterben. Als Material zur Verpflanzung benutzte ich:

1) Wörtlich übersetzt. Der Verfasser schreibt: „un allevamento di sorci può comprendere individui appartenenti a linee ricche, povere e medie.

ein Epitheliom der Unterlippe eines 70-jährigen Mannes,
ein Mammaadenocarcinom einer 40-jährigen Frau,
ein kleinzelliges Carcinom, welches sich bei einer 50-jährigen Frau als Rezidiv auf dem Amputationsstummel des infolge von anfänglichem Carcinom operierten Uterushalses entwickelt hatte,
einen Panzerkrebs der Brustdrüse bei einer 50-jährigen Frau.

Reihe A. Mit diesen vier Varietäten von Neoplasieen wurden je drei Verpflanzungen bei Mäusen ausgeführt, und zwar eine in die Brustdrüse, eine in die Haut und eine in das Peritoneum. Von jeder Geschwulst wurden einige Stücke zwecks späterer histologischer Kontrollen in den gewöhnlichen Flüssigkeiten fixiert. Die inokulierten Tiere wurden bei der ersten Generation von Verpflanzungen nach 30, bei der zweiten nach 25 und bei den weiteren nach 20 Tagen getötet. In einigen Fällen fiel die Verpflanzung bis zur zehnten Generation positiv aus.

Von dem Gewebe, in welches die Inokulation geschehen war, wurden an der Stelle, wo man die Entwickelung der Neoplasie vermutete, Stückchen herausgeschnitten und anderen Mäusen eingeimpft. Hierbei wurde stets aus der Brustdrüse auf die Brustdrüse eines anderen Tieres, aus der Haut auf die Haut und aus dem Peritoneum auf das Peritoneum verpflanzt. Alle diese Gewebe wurden auch immer einer sorgfältigen histologischen Untersuchung unterzogen.

Reihe B. Es wurden Stücke der oben erwähnten vier Tumoren nach der von Mayet angegebenen Technik, welche ich jedoch zum Teil modifizierte, in einem Mörser mit sterilem feinen Glassand zerrieben, mit destilliertem Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung emulgiert und durch Chamberlandsche Kerzen von verschiedener Feinheit filtriert. Die auf sterilem Wege aufgesammelten Filtrate wurden vermittelst einer Luerschen Spritze Mäusen in das Brustdrüsenparenchym, unter die Haut oder in das Peritoneum eingeimpft. Diese Einimpfungen ergaben meistens ein negatives Resultat; nur in einigen Fällen entwickelte sich ein pathologisches granulomatöses Gebilde, welches keineswegs an das neoplastische Gewebe erinnerte. Aus den betreffenden Geweben dieser ersten Gruppe von Impfmäusen wurden nach der beschriebenen Methode Filtrate hergestellt, und diese einer zweiten Gruppe gesunder Mäuse eingeimpft. Auch hier wurden die Gewebe stets histologisch untersucht.

Alle Mäuse der Reihe A und B wurden der Autopsie unterzogen, um festzustellen, ob sich neoplastische Metastasen entwickelt hatten, und ob in den Fällen, wo die Tiere gestorben waren, der Tod auf eine neoplastische Intoxikation zurückzuführen war.

In den Fällen, wo die Verimpfung negativ ausfiel, wurden der größeren Sicherheit halber zwei oder drei weitere Verpflanzungen ausgeführt.

Resultate.

Reihe A. Auf die Einimpfung des Advancedthelioms der Lippe in eine Brustdrüse einer Maus folgte nach 30 Tagen die Entwickelung eines kleinen, d. h. erbsengroßen neoplastischen Knotens, welcher das ganze Brustdrüsenparenchym und einen Teil des benachbarten Hautgewebes einfaßte. Keine Spur von entzündlichen Veränderungen. Histologischer Befund: Mammaadenocarcinom. Die Hälfte dieser Geschwulst wurde in die Milchdrüse einer zweiten Maus eingepflanzt. Diese Einimpfung fiel negativ aus. Von dieser Maus wurde auf eine dritte und von der dritten auf eine vierte verpflanzt. Das Resultat war stets negativ.

In den mit der operierten homologen Milchdrüsen waren keine Zeichen pathologischer Prozesse nachweisbar. Die Autopsie der Tiere ergab in bezug auf die neoplastischen Metastasenbildung einen negativen Befund.

Die Verpflanzung des Epithelioms der Lippe in die Rückenhaut einer Maus ergab ein negatives Resultat; die weiteren Verpflanzungen aus dieser auf weitere zwei Generationen von Mäusen fielen ebenfalls negativ aus.

Infolge der Einpflanzung von Epitheliomstückchen in das Peritoneum einer Maus beobachtete man nach 30 Tagen fünf hanfsamengroße Knötchen, die auf der peritonealen Serosa ihren Sitz und eine rosige, etwas dnnklere Farbe hatten als das umgebende Bauchfell. Die histologische Untersuchung zeigte, daß es sich um ein kleinzelliges Carcinom handelte, welches keineswegs mit der ursprünglichen Geschwulst identisch war. Die zweite Verpflanzung ergab ebenfalls ein positives Resultat. Es entwickelten sich nämlich vier annähernd hanfsamengroße Knötchen; die histologische Untersuchung derselben ergab die Struktur eines kleinzelligen Carcinoms mit einigen von dem Endothel der Kapillaren des Bindegewebsgerüstes der betreffenden Knötchen herstammenden endothelialen Elementen. Bei der dritten Verpflanzung entwickelten sich 8 Miliarknötchen eines reinen polymorphzelligen Sarkoms. Die weiteren Verpflanzungen fielen negativ aus. Die Maus der 7. Generation starb am 10. Tage; bei der objektiven Untersuchung fand man keine auf neoplastische Metastasenbildung hindeutenden Erscheinungen.

Infolge der Einimpfung des menschlichen Adenocarcinoms in die Milchdrüse einer Maus entwickelte sich ein hirsekorngroßer Knoten eines für diese Tiere charakteristischen Adenocarcinoms, welches keineswegs dem eingeimpften Tumor ähnelte. Bei der zweiten Verpflanzung in die Mäusemilchdrüse traten in dem Bindegewebsstroma des sich entwickelten neoplastischen Knotens einige polymorphe, sarkomatöse Zellen auf; es handelte sich also dabei um eine Mischgeschwulst, nämlich um ein Adenocarcinom-Sarkom. Bei der dritten Verpflanzung wandelte sich diese Geschwulst in ein reines polymorphzelliges Sarkom um; dieses erreichte die Größe einer Erbse. Bei der vierten Verpflanzung trat ein kleinzelliges Sarkom auf. Bei der fünften geschah das Gleiche. Die Maus, auf welche die sechste Verpflanzung erfolgte, starb am 3. Tage nach derselben.

Infolge der Verimpfung des menschlichen Adenocarcinoms der Brustdrüse in die Rückenhaut einer Maus entwickelte sich hier eine linsengroße Geschwulst mit epitheliomatöser Struktur. Bei der zweiten Verpflanzung geschah das gleiche. Die darauffolgenden Verpflanzungen fielen negativ aus. Die Maus, auf welche die vierte Verpflanzung erfolgte, starb am 2. Tage, ohne daß an der Einimpfungsstelle Zeichen eines positiven Resultates nachweisbar wären.

Bei der Verimpfung auf das Peritoneum entwickelten sich drei hirsekorngroße Knötchen von kleinzelligem Carcinom. Auf die Verimpfung derselben in das Peritoneum einer zweiten Maus folgte ebenfalls die Entwickelung von sechs hirsekorngroßen Knötchen von kleinzelligem Carcinom. Dieses Tier starb am 18. Tage. Es wurden keine metastatischen Knoten vorgefunden. Die dritte und vierte Verpflanzung fiel negativ aus.

Auf die Einimpfung des kleinzelligen Gebärmutterhalscarcinoms in die Milchdrüse einer Maus folgte die Entwickelung eines typischen Adenocarcinoms. Zweite Verpflanzung: Adenocarcinom. Dritte Verpflanzung: Mischgeschwulst (Carcinom-Sarkom), bei welcher die carcinomatösen Elemente alle klein und rund waren, während die aus dem Endothel der

Gefäßchen des Bindegewebsgerüstes entwickelten sarkomatösen Zellen aus polymorphen, zum großen Teil mehrkernigen Elementen bestanden. Vierte Verpflanzung: Kleinzelliges Sarkom mit wenigen epithelialen Elementen; im Zentrum in degenerativer Phase begriffene Elemente. Fünfte Verpflanzung negativ; das Tier starb am 3. Tage nach der Inokulation.

Die Verpflanzung des Gebärmutterhalscarcinoms in die Haut fiel stets negativ aus.

Auf die Verimpfung in das Peritoneum entwickelten sich 8 Knötchen kleinzelligen Carcinoms. Zweite Verpflanzung: 4 Knötchen kleinzelligen Carcinoms. Dritte Verpflanzung: 5 Knötchen einer Mischgeschwulst (Carcinom-Sarkom), bei welcher die sarkomatösen Elemente aus Endothelzellen bestanden. Vierte Verpflanzung: 3 Knötchen von Mischgeschwulst. Fünfte Verpflanzung: 4 Knötchen kleinzelligen Carcinoms. Sechste Verpflanzung: 3, und siebente Verpflanzung: 8 Knötchen der eben erwähnten Geschwulst. Die 8., 9., und 10. Verpflanzung fiel negativ aus.

Panzerkrebs der Brustdrüse. Erste Verpflanzung in die Milchdrüse einer Maus: Ein Knötchen eines typischen Adenocarcinoms. Zweite Verpflanzung: Ein kleinzelliges Sarkom mit wenigen epithelialen Elementen im Zentrum. Bei der dritten usw. bis zehnten Verpflanzung entwickelte sich stets ein reines kleinzelliges Sarkom.

Verimpfung des Panzerkrebses in die Rückenhaut: Ein Epitheliom. Die weiteren drei Verpflanzungen fielen negativ aus.

Auf die Verpflanzung des Panzerkrebses in das Peritoneum folgte die Entwickelung von 2 Knötchen von kleinzelligem Carcinom. Zweite Verimpfung: 5 Knötchen von Sarkom-Carcinom (die embryonären Epithelelemente waren sehr spärlich). Dritte Verpflanzung: 4 Knötchen von reinem kleinzelligen Sarkom. Bei der vierten Verpflanzung starb das Tier am 3. Tage.

Alle diese Resultate habe ich in den folgenden 4 Tabellen kurz zusammengefaßt:

Reihe A. Epitheliom der Unterlippe.

Beobachtung nach	Generation	Verpflanzung		
		in die Milchdrüse	in die Haut	in das Peritoneum
30 Tagen	I	+ Adenocarcinom Metastasen: 0	—	+, 5 Knötchen kleinzelligen Carcinoms Metastasen: 0
25 „	II	—	—	+, 4 Knötchen kleinzelligen Carcinoms mit Endothelelementen Metastasen: 0
20 „	III	—	—	+, 8 Knötchen reinen polymorphzelligen Sarkoms Metastasen: 0
20 „	IV	—		—
20 „	V			—
20 „	VI			—
20 „	VII			— †† am 10. Tage
20 „	VIII			
20 „	IX			
20 „	X			

+ positiv, — negativ, †† Tod.

Reihe A. Adenocarcinom der Brustdrüse.

Beobachtung nach	Generation	Verpflanzung in die Milchdrüse	Verpflanzung in die Haut	Verpflanzung in das Peritoneum
30 Tagen	I	+, Adenocarcinom Metastasen: 0	+, Epitheliom Metastasen: 0	+, 3 Knötchen kleinzelligen Carcinoms Metastasen: 0
25 "	II	+, Adenocarcinom m. wenigen polymorphen sarkomatösen Elementen Metastasen: 0	+, Epitheliom Metastasen: 0	+, 6 Knötchen kleinzeligen Carcinoms Metastasen: 0
20 "	III	+, reines polymorphzelliges Sarkom Metastasen: 0	—	—
20 "	IV	+, reines kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0	— †† am 2. Tage	—
20 "	V	+, reines kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		
20 "	VI	— †† am 3. Tage		
20 "	VII			
20 "	VIII			
20 "	IX			
20 "	X			

Reihe A. Rezidiviertes kleinzelliges Uteruscarcinom.

Beobachtung nach	Generation	Verpflanzung in die Milchdrüse	Verpflanzung in die Haut	Verpflanzung in das Peritoneum
30 Tagen	I	+, Adenocarcinom Metastasen: 0	—	+, 8 Knötchen kleinzelligen Carcinoms Metastasen: 0
25 "	II	+, Adenocarcinom Metastasen: 0	—	+, 4 Knötchen kleinzelligen Carcinoms Metastasen: 0
20 "	III	+, kleinzelliges Carcinom mit wenigen Endothelelementen Metastasen: 0	—	+, 5 Knötchen kleinzelligen Carcinoms mit wenigen endothelialen Elementen Metastasen: 0
20 "	IV	+, reines, kleinzelliges Sarkom m. wenigen epithelialen Elementen Metastasen: 0		+, 3 Knoten reinen, kleinzelligen Sarkoms mit wenigen carcinomatösen Elementen Metastasen: 0
20 "	V	— †† am 7. Tage		+, 4 Knoten reinen kleinzelligen Sarkoms Metastasen: 0
20 "	VI			+, 3 Knoten reinen kleinzelligen Sarkoms Metastasen: 0
20 "	VII			+, 8 Knoten reinen kleinzelligen Sarkoms Metastasen: 0
20 "	VIII			—
20 "	IX			—
20 "	X			—

Reihe A. Panzerkrebs der Brustdrüse.

Beobachtung nach	Generation	Verimpfung in die Milchdrüse	Verimpfung in die Haut	Verimpfung in das Peritoneum
30 Tagen	I	+, Adenocarcinom Metastasen: 0	+, Epitheliom Metastasen: 0	+, 2 Knötchen kleinzelligen Carcinoms Metastasen: 0
25 „	II	+, reines kleinzelliges Sarkom mit wenigen epithelialen Elementen Metastasen: 0	—	+, 5 Knötchen reinen, kleinzelligen Sarkoms m. wenigen carcinomatösen Elementen Metastasen: 0
20 „	III	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0	—	+, 4 Knötchen reinen kleinzelligen Sarkoms Metastasen: 0
20 „	IV	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0	—	— †† am 3. Tage
20 „	V	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		
20 „	VI	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		
20 „	VII	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		
20 „	VIII	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		
20 „	IX	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		
20 „	X	+, reines, kleinzelliges Sarkom Metastasen: 0		

Reihe B. Bei dieser Versuchsreihe erhielt ich nur in 4 Fällen bei der ersten Einimpfung ein positives Resultat, und zwar:

1) bei der Einimpfung des Epithelioms der Unterlippe in die Milchdrüse;

2) bei der Einimpfung derselben Geschwulst in das Peritoneum;

3) bei der Einimpfung des rezidivierten kleinzelligen Uterushalscarcinoms in die Milchdrüse;

4) bei der Einimpfung des Brustpanzerkrebses in das Peritoneum.

Der anatomische Befund war der eines Granuloms, welches an keine, weder epitheliale noch sarkomatöse, neoplastische Elemente erinnert. Es handelt sich um Ansammlungen kleiner Elemente, epitheloider Zellen mit großem Kern und zahlreichen chromatischen Körnchen im Inneren. Die Verpflanzung dieser Granulome auf andere Mäuse ergab stets negatives Resultat. Nie entwickelt sich irgendein pathologisches Gebilde. Bei den sukzessiven Verimpfungen starben einige Mäuse am 1. bis 4. Tage nach der Einimpfung.

Auch diese Versuche habe ich in tabellarischer Form dargestellt:

Reihe B. Epitheliom der Unterlippe.

Beobachtung nach	Generation	Verpflanzung		
		in die Milchdrüse	in die Haut	in das Peritoneum
30 Tagen	I	+ Granulom Metastasen: 0	—	+ ein granulomatöses Knötchen Metastasen: 0
25 „	II	—	—	—
20 „	III	—	—	— †† am 2. Tage
20 „	IV	—		
20 „	V			
20 „	VI			
20 „	VII			
20 „	VIII			
20 „	IX			
20 „	X			

Reihe B. Adenocarcinom der Brustdrüse.

Beobachtung nach	Generation	in die Milchdrüse	in die Haut	in das Peritoneum
30 Tagen	I	—	—	—
25 „	II	—	—	—
20 „	III	—	—	—
20 „	IV			
20 „	V			
20 „	VI			
20 „	VII			
20 „	VIII			
20 „	IX			
20 „	X			

Reihe B. Rezidiviertes kleinzelliges Carcinom der Gebärmutter.

Beobachtung nach	Generation	in die Milchdrüse	in die Haut	in das Peritoneum
30 Tagen	I	+ Granulom Metastasen: 0	—	— †† am 1. Tage
25 „	II	—	—	
20 „	III	—	—	
20 „	IV	—		
20 „	V			
20 „	VI			
20 „	VII			
20 „	VIII			
20 „	IX			
20 „	X			

Reihe B. Panzerkrebs der Brustdrüse.

Beobachtung nach	Generation	in die Milchdrüse	in die Haut	in das Peritoneum
30 Tagen	I	—	—	+ ein granulomatöses Knötchen Metastasen: 0
25 „	II	—	—	—
20 „	III	—	— †† am 4. Tage	—
20 „	IV			—
20 „	V			
20 „	VI			
20 „	VII			
20 „	VIII			
20 „	IX			
20 „	X			

Schlußfolgerungen.

Ich will hier nicht auf die Frage näher eingehen, ob die Zelle des Krebses ein an Ort und Stelle unter der Wirkung von Parasiten umgewandeltes Element, oder, wie heutzutage die Mehrzahl der Autoren annimmt, eine Körperzelle darstellt, welche in einem bestimmten Moment ihrer Existenz infolge eines Verjüngungsprozesses Befruchtungserscheinungen erfährt, d. h. eine veraltete Zelle darstellt, die ihre völlige Entwickelung erreicht hatte und plötzlich eine Verjüngung und eine Befruchtung erfahren hatte, bei welcher das befruchtende Element etwas dem befruchteten Element sehr Aehnliches und Gleichwertiges ist. Jedenfalls kann die alte klassische Unterscheidung zwischen den Neoplasieen des epithelialen Typus und denjenigen des bindegewebigen Typus, wenigstens soweit es sich um Tumoren der Mäuse infolge der Einimpfung menschlicher epithelialer Tumoren handelt, nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Aus meinen bisherigen Versuchen geht deutlich hervor, daß die Einimpfung von Filtraten von menschlichen Geschwülsten des epithelialen Typus bei Mäusen, im Gegensatz zur Meinung Mayets, negativ ausfällt. Die Einpflanzung von Stückchen derselben epithelialen Tumoren hat hingegen sehr oft die Entwickelung von Tumoren zur Folge, welche der ursprünglichen Geschwulst nicht ganz ähnlich sind, und welche bei der ersten Inokulation in der Milchdrüse stets den Typus des Adenocarcinoms, in der Haut den des Epithelioms und im Peritoneum denjenigen des kleinzelligen Carcinoms annehmen.

Bei der dritten und zuweilen auch schon bei der zweiten Verpflanzung wandeln sich diese Tumoren in Mischgeschwülste (Carcinom-Sarkom) und bei den weiteren in reine Sarkome um, welche letztere keine weitere Umwandlung mehr durchmachen. Charakteristisch[1]) ist die Tatsache, daß das bei den Mäusen infolge der Einpflanzung menschlicher Tumoren entstandene reine Sarkom nach einer gewissen Anzahl von Verpflanzungen verschwindet, d. h. nicht mehr auftritt, im Gegensatz zu den spontanen epithelialen Geschwülsten der Mäuse, bei denen bis 100 Proz. der Verpflanzungen positiv ausfallen.

Die sarkomatöse Umwandlung des epithelialen Tumors hängt nicht von der Natur der inokulierten Neoplasie, sondern vielmehr von der Stelle ab, an welcher die Einimpfung ausgeführt wird, indem z. B. diese Metamorphose im Peritoneum rascher eintritt.

Es ist mir nie gelungen, bei den Verpflanzungen eine Rückumwandlung in eine epitheliale Geschwulst zu erzielen, wie sie Ehrlich und Apolant und Haaland behaupten erzielt zu haben.

1) Sonderbar? (Verf. schreibt: caratteristico.)

Literatur.

Apolant, H., Zur Nomenklatur der epithelialen Mäusetumoren. (Deutsche med. Wochenschr. Bd. 34. 1908. p. 2223.)

—, Ehrlich, P., Haaland, M., Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 43. 1906. p. 37.)

Bashford, E. F., Imperial cancer research fund. Seventh annual report (being the report for the year 1908—1909). (Report of the general superintendent. 1909. 6 p.)

—, Heredity-cancer. (Proceed. Royal Soc. med. London. 1909. 13 p.)

—, Murray, J. A., Cramer, W., The growth of cancer under natural and experimental conditions. (Scientific reports on the investigations of the imperial research fund. 1905. N. 2. Abt. II. London. 96 p. 54 Fig.)

— —, Haaland, M., Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung I. (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 44. 1907. p. 1194.)

— —, Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung II. (Ibid. p. 1238.)

Clowes, G. H. A., Preliminary communication regarding an immune body capable of inhibiting the development of cancer in mince (adenocarcinoma Jensen). (Bull. Johns Hopkins Hospital Baltimore. Vol. 16. 1905. p. 130—132.)

Cuénot, L., Mercier, L., Études sur le cancer des souris; sur l'histophysiologie de certaines cellules du stroma conjonctif de la tumeur B. (Compt. rend. Acad. Soc. Paris. T. 147. 1908. p. 1340.)

— —, Études sur le cancer des souris. L'hérédité de la sensibilité à la greffe cancéreuse. (Ibid. T. 150. 1910. p. 1443—1446.)

Ehrlich, P., Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. (Arb. a. d. k. Institut f. exp. Therapie zu Frankfurt a. M. Bd. 1. 1906. p. 77—96.)

—, Apolant, H., Zur Kenntnis der Sarkomentwickelung bei Carcinomtransplantation. (Centralbl. allg. Path., path. Anat. Bd. 22. 1906. p. 513.)

— —, Ueber spontane Mischtumoren der Maus. (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 44. 1907. p. 1399.)

Flexner, S., Jobling, J. W., Infiltrierendes und Metastasen bildendes Sarkom der Ratte. (Centralbl. f. allg. Path., path. Anat. Bd. 18. 1907. p. 257.)

Gierke, E., Der Einfluß von Herkunft oder Mäuserasse auf die Uebertragbarkeit des Mäusekrebses. (Verh. Deutsch. Path. Ges. 1908. p. 57—59.)

Haaland, M., Les tumeurs de la souris. (Ann. Inst. Pasteur Paris. T. 19. 1905. p. 165—207.)

Lewin, C., Ueber experimentell bei Hunden erzeugte Tumoren nach einer Krebsübertragung vom Menschen. (Dtsche med. Wochenschr. Bd. 31. 1905. p. 1309.)

—, Die Veränderungen eines Adenocarcinoms der Ratte bei der Transplantation. (Verh. Deutsch. Path. Ges. 1907. p. 50—57.)

Loeb, L., Further investigations in transplantation of tumors. (Journ. Med. Research. Boston. Vol 7. 1909. p. 44—73. 1 T.)

—, Further experimental investigations into the growth of tumors. (University of Pennsylvania Bulletin. Vol. 19. 1906. p. 113—116.)

—, Further observations on the endemic occurrence of carcinoma and on the inoculability of tumors. (University of Pennsylvania Bulletin. Vol. 20. 1907. p. 1—11.)

—, Ueber Entwickelung eines Sarkoms nach Transplantation eines Carcinoms. (Dtsche med. Wochenschr. Bd. 34. 1908. p. 24.)

Mayet, Inoculation du cancer de l'homme au rat blanc. (Compt rend. Acad. Sc. Paris. T. 133. 1901. p. 1016.

—, Sur l'inoculation du cancer. (Ibid. T. 139. 1904. p. 821—822.)

Rose Bradford, J., Mc Fadyean, J., Sims Woodhead, G., The zoological distribution, the limitations in the transmissibility, and the comparative histological and cytological characters of malignant new growths. (Scientific report on the investigations of the cancer research fund. London 1904. 36 p. 35 Fig.)

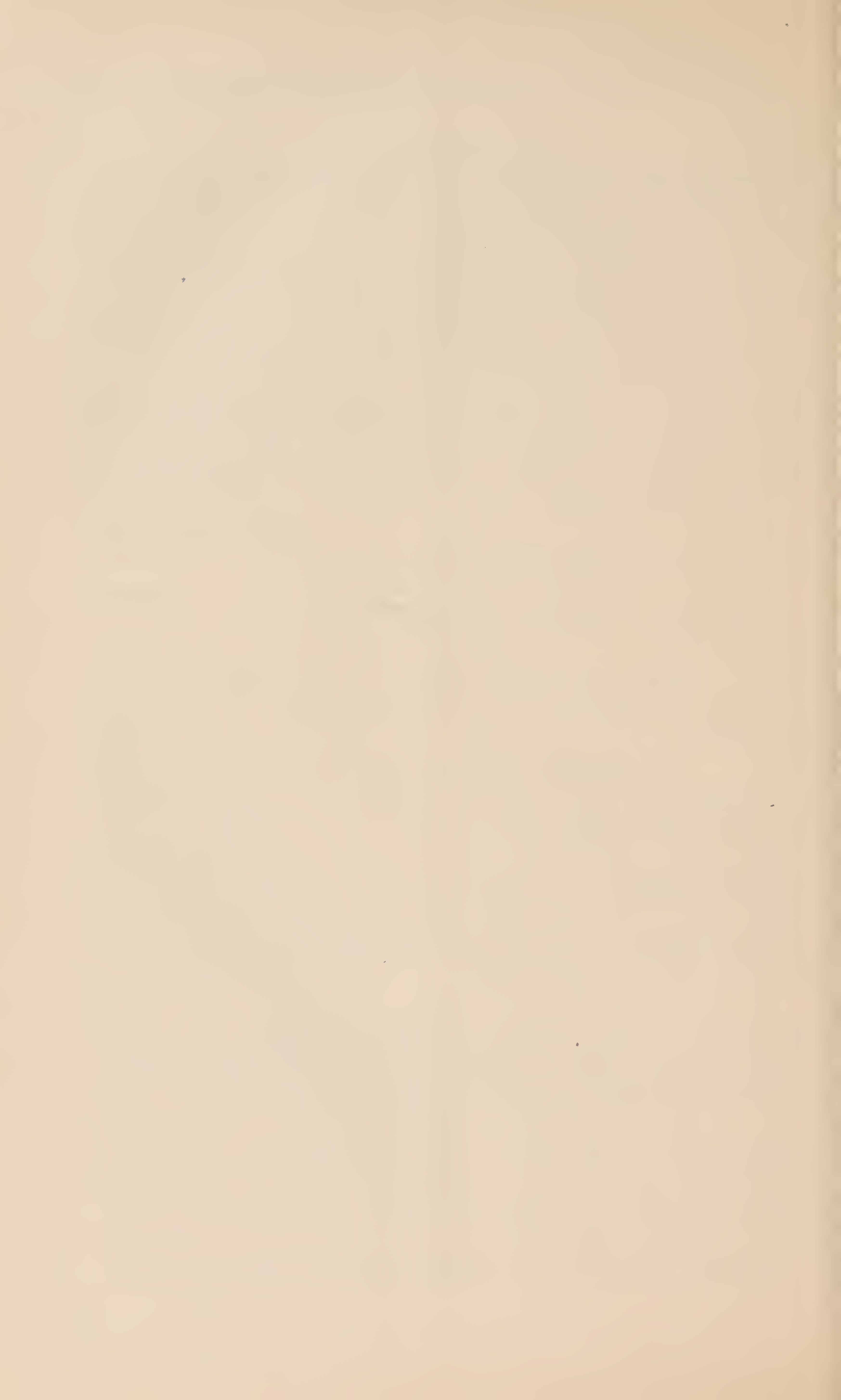
Saul, E., Untersuchungen zur Aetiologie der Tumoren. (Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 44. 1907. p. 416—419.)

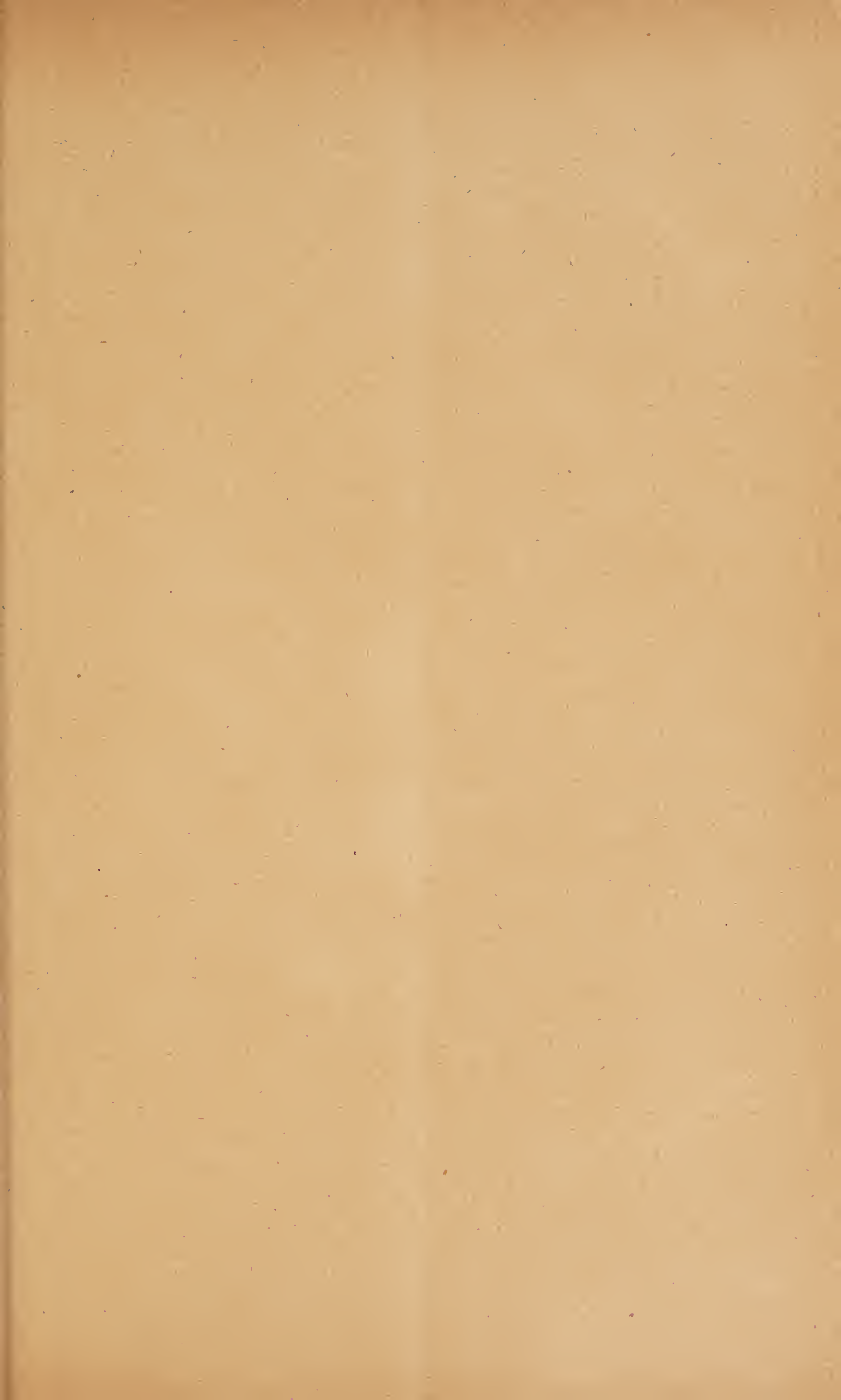
—, Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren. (Ibid. Bd. 49. 1909. p. 80—93.)

—, Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren. (Ibid. Bd. 50. 1909. p. 427—436.)

Smith Bellingham, G., Kashbourn, J. W. Infection sarcomata in dogs. (Brit. med. Journ. Vol. 2. 1899. p. 1346.)

Stahr, H., Ueber den Einfluß einer abweichenden Ernährungsweise auf die Uebertragbarkeit des Mäusecarcinoms. (Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 20. 1909. p. 628.)





Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.